·综述·

非酒精性脂肪性肝病、代谢相关脂肪性肝病与心血管疾病关联的国内外研究进展

倪雪桐[1]，王若羲[1]，张晶[2]，杨兴华[1*]

【摘要】 非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）是目前全球最常见的慢性肝病，近年来大量研究证明其与代谢障碍密切相关，专家小组提出将其更名为代谢相关脂肪性肝病（MAFLD）。NAFLD/MAFLD 不仅可能导致肝脏相关疾病的发病率和死亡率增加，也与心血管疾病的发病和死亡相关。本文对 NAFLD/MAFLD 的诊断标准进行比较，并总结了 NAFLD/MAFLD 与心血管疾病的关联性研究进展。结果表明，NAFLD/MAFLD 与心血管疾病发病率增加均存在显著相关性，是心血管疾病的独立影响因素，且 MAFLD 患者心血管疾病发病风险高于 NAFLD 患者。本文为临床医生提供了对 NAFLD/MAFLD 患者进行心血管风险评估和管理的依据，提示临床医生在处理 NAFLD/MAFLD 患者时，除了关注肝脏疾病的治疗外，还应重视患心血管疾病的风险。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病；代谢相关脂肪性肝病；心血管疾病；关联性研究

【中图分类号】 R 575.5 R 54 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0084

【引用本文】 倪雪桐，王若羲，张晶，等．非酒精性脂肪肝、代谢相关脂肪性肝病与心血管疾病关联的国内外研究进展［J］．中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］．DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0084.［www.chinagp.net］

NI X T，WANG R X，ZHANG J，et al. Research progress in the correlation of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic-associated fatty liver disease with cardiovascular diseases in China and abroad［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Research Progress in the Correlation of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic-associated Fatty Liver Disease with Cardiovascular Diseases in China and Abroad

NI Xuetong[1]，*WANG Ruoxi*[1]，*ZHANG Jing*[2]，*YANG Xinghua*[1*]

1.School of Public Health，Capital Medical University/Beijing Key Laboratory of Clinical Epidemiology，Beijing 100069，China

2.Department Ⅲ，Liver Disease Center，Beijing Youan Hospital，Capital Medical University，Beijing 100069，China

**Corresponding author：YANG Xinghua，associate professor；E-mail：xinghuayang@ccmu.edu.cn*

【Abstract】 Non-alcoholic fatty liver disease（NAFLD）is currently the most common chronic liver disease worldwide，its close correlation with metabolic disorders has been demonstrated in numerous studies in recent years and an expert panel has proposed renaming it metabolic-associated fatty liver disease（MAFLD）. NAFLD/MAFLD may not only increase the incidence and mortality of liver-related diseases but also relate to the incidence and mortality of cardiovascular diseases. This article compares the diagnostic criteria of NAFLD/MAFLD and reviews the research progress in the correlation of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic-associated fatty liver disease with cardiovascular diseases. The results show that both NAFLD/MAFLD are significantly associated with the increased incidence of cardiovascular diseases and independent risk factors for cardiovascular diseases. Furthermore，MAFLD patients have a higher risk of developing cardiovascular diseases than NAFLD patients. This article provides clinical physicians with the basis for cardiovascular risk assessment and management in NAFLD/MAFLD patients，emphasizing that in addition to the treatment of liver disease，clinical physicians should also focus on the risk of cardiovascular disease in NAFLD/MAFLD patients.

【Key words】 Non-alcoholic fatty liver disease；Metabolic associated fatty liver disease；Cardiovascular diseases；Association study

基金项目：北京市自然科学基金资助项目（7202010）

1.100069 北京市，首都医科大学公共卫生学院 临床流行病学北京市重点实验室 2.100069 北京市，首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心三科

*通信作者：杨兴华，副教授；E-mail：xinghuayang@ccmu.edu.cn

本文数字出版日期：2023-09-22

非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）指除长期大量饮酒和其他明确的肝损伤外引起的以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的肝脏代谢性疾病，是全球最常见的慢性肝病，全球范围内成年人的患病率约为 25%[1-2]。有证据表明，NAFLD 与代谢功能障碍联系紧密，2020 年 3 月，国际专家小组提出以新命名"代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD）"取代 NAFLD，目前虽有大量国内外肝脏领域专家支持更名为 MAFLD，但仍存在争议[3-4]。NAFLD 与 MAFLD 从定义到诊断标准均存在差异，近年来有研究表明 NAFLD、MAFLD 均与心血管疾病存在紧密关联，甚至可能是心血管疾病的独立影响因素[5-8]。本文对 NAFLD 和 MAFLD 的诊断标准进行了比较，并综述了二者与心血管疾病发病和死亡之间的关联性研究。

1 本文文件检索策略

计算机检索 PubMed、中国知网（CNKI）、万方数据知识服务平台、维普网等数据库，检索时间为建库至 2022 年 8 月，中文检索词包括"非酒精性脂肪肝病""代谢相关脂肪性肝病""心血管疾病""诊断标准"，英文检索词包括"non-alcoholic fatty liver disease""metabolic associated fatty liver disease""cardiovascular disease""diagnostic criteria"。纳入标准：文献内容涉及 NAFLD 对心血管疾病的影响、MAFLD 对心血管疾病的影响、NAFLD 的更名以及 MAFLD 的诊断等内容。排除标准：与本文主题无关联、质量差或无法获得的文章。最终纳入文献 47 篇。

2 NAFLD、MAFLD 的诊断

2.1 NAFLD 的诊断 NAFLD 按照肝细胞脂肪变性的程度可分为非酒精性单纯性脂肪肝（non-alcoholic simple fatty liver，NAFL）、非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis，NASH）及其相关肝硬化和肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC），NASH 可能会发展为肝纤维化。目前，NAFLD 的诊断需要通过影像学或组织学检查发现肝细胞中脂肪过度沉积（脂肪变性），并且不存在大量饮酒、脂肪变性的其他竞争性病因或慢性肝病的共存病因，排除肝脂肪变性原因后诊断为 NAFLD[9-11]。

2.2 MAFLD 的诊断 2020 年 3 月，根据国际专家共识，MAFLD 的诊断标准为：如果影像学、肝血液生物标志物检查或活检组织学提示脂肪性肝病，同时合并超重 / 肥胖、2 型糖尿病、存在 2 种及以上代谢风险异常这 3 种情况之一即可诊断为 MAFLD[3]。当患者存在肝脂肪变性，同时亚洲人群 BMI ≥ 23.0 kg/m² 或被诊断为 2 型糖尿病时，可直接诊断为 MAFLD。另外，在未患有 2 型糖尿病或肥胖的人群中，如果存在代谢风险异常的诊断，包括腰围、血压、三酰甘油（triglyceride，TG）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-C）、空腹血糖、胰岛素抵抗指数和超敏 C 反应蛋白等 7 项指标，在这些指标中至少有 2 项代谢异常者即诊断为 MAFLD。

3 NAFLD、MAFLD 与心血管疾病的关联

3.1 NAFLD 与心血管疾病的关联 有研究表明，NAFLD 是心血管疾病的独立危险因素，NAFLD 患者有更高的心血管疾病风险[12]，罹患 NAFLD 易导致心血管疾病发病率和死亡率的增加，且患有心血管疾病的风险随其患病程度增加而增加[13]。

3.1.1 NAFLD 与心血管疾病发病率、死亡率的关联

（1）NAFLD 与心血管疾病发病率的关联：HENSON 等[14]开展的一项持续 8 年的队列研究显示，在肝脏活检证实的 NAFLD 患者中，NAFLD 晚期纤维化患者是发生心血管疾病的重要预测因子〔*HR*=2.86，95%*CI*（1.36，6.04）〕；同样 BARATTA 等[15]开展的一项前瞻性队列研究表明，NAFLD 患者心血管疾病发生风险增加 2 倍以上〔*HR*=2.41，95%*CI*（1.06-5.47）〕，同时合并肝纤维化患者的心血管疾病发生风险增加 4 倍以上〔*HR*=4.02，95%*CI*（1.21-13.38）〕。一项持续 20 年针对社区人群随访的队列研究结果显示，20 年来社区中 NAFLD 发病率增加了 5 倍，年轻人群中增长明显，患有 NAFLD 的人群较对照人群有更高的心血管疾病发病率，分别为 34% 和 22%[16]。TARGHER 等[17]对 16 项队列研究（9 项前瞻性队列研究，7 项回顾性队列研究）进行了 Meta 分析，研究包括 34 043 例中位随访时间 7 年的成年人，其中 NAFLD 患者占 36.3%，结果表明，与未患有 NAFLD 人群比较，NAFLD 患者发生致命或非致命性心血管事件的风险高出 64%〔*OR*=1.64，95%*CI*（1.26-2.13）〕。

（2）NAFLD 与心血管疾病死亡率的关联：CARUSO 等[18]针对意大利南部地区人群的一项队列研究结果显示，NAFLD 的存在和严重程度与心血管疾病或癌症相关死亡率之间相关性无统计学意义。但 KIM 等[19]利用美国第三次全国健康和营养检查调查数据得到了晚期 NAFLD 与心血管死亡率增高相关〔*HR*=2.53，95%*CI*（1.33，4.83）〕这一结论；此外，一项基于瑞典全国的队列研究结果同样表明，NAFLD 与心血管死亡率相关〔*HR*=1.35；95%*CI*（1.26-1.44）〕[20]。

上述研究表明，NAFLD 与心血管疾病发病率的增加存在关联，尤其是在患有严重 NAFLD 或 NASH 的人群中。然而，关于 NAFLD 与心血管死亡率增加之间的关联，在队列研究中得到的结论并不一致，这可能是由于晚期 NAFLD 患者在总患病人群中占比较少而造成的。

综上，晚期NAFLD与心血管死亡率关联较强，而轻度或中度NAFLD患者与心血管死亡率关联则较弱，但其与心血管发病率关联较强。

3.1.2 NAFLD与各类心血管疾病关联 （1）NAFLD与动脉高血压的关联：动脉高血压是心血管疾病最常见的、可改变的危险因素，有研究证明在NAFLD人群中，动脉高血压的患病率为40%~70%，NAFLD与动脉高血压发生风险密切相关[21-22]。芬兰的一项研究发现，在高血压和血压正常研究对象中，超声检查肝脂肪变性的NAFLD患者其24 h、日间和夜间平均收缩压或舒张压均显著高于非NAFLD患者[23]。

（2）NAFLD与冠心病的关联：有研究证明NAFLD与患冠心病的风险密切相关，且会加剧亚临床动脉粥样硬化及冠状动脉的疾病风险[24]。另一项研究表明，与对照组相比，NAFLD人群患动脉粥样硬化风险增加32%，随着NAFLD的严重程度增加，患动脉粥样硬化的风险也增加，中、重度NAFLD人群患动脉粥样硬化的HR为1.59〔95%*CI*（1.21-2.08）〕[25]。在无高血压和糖尿病的患者中，冠心病与NAFLD相关，重度NAFLD甚至可预测冠心病的发生风险[26]。

（3）NAFLD与其他心脏疾病的关联：NAFLD除了与冠心病风险密切关联，还可能出现舒张期和收缩期左心室肥厚甚至心脏重塑现象，从而增加了心肌病、心脏瓣膜钙化和心律失常的发生风险[27-28]。有队列研究表明，NAFLD与心房颤动消融后心律失常复发率显著增加相关，因此，在可能的情况下尽早识别和逆转NAFLD可提高心律失常患者的生存率[29]。

3.2 MAFLD与心血管疾病的关联 目前MAFLD与心血管疾病的研究较少，其中大部分为MAFLD与NAFLD比较研究，这些研究结果表明，与非MAFLD人群相比，MAFLD患者患有心血管疾病的发病率及死亡率均显著提高[30]。

3.2.1 MAFLD与心血管疾病发病率、死亡率的关联 （1）MAFLD、NAFLD与心血管疾病发病率的比较：LIANG等[31]对上海市6 873例研究对象持续4.6年随访的队列研究结果表明，MAFLD基线患病率高于NAFLD，MAFLD与心血管疾病发病率存在关联〔*HR*=1.44，95%*CI*（1.15-1.81）〕。GUERREIRO等[32]同样指出在肝脏活检证实的肝脂肪变性人群中，NAFLD和MAFLD患者的心血管疾病发病率均较高，但MAFLD患者心血管疾病的发病率以及发病风险高于NAFLD患者。一项韩国的队列研究结果显示，仅患NAFLD人群中，发生心血管疾病的*HR*为1.09〔95%*CI*（1.03-1.15）〕；在仅患MAFLD人群中，发生心血管疾病的*HR*为1.43〔95%*CI*（1.41-1.45）〕；患有这两种疾病的人群中，发生心血管疾病的*HR*为1.56〔95%*CI*（1.54-1.58）〕，这表明按照MAFLD标准的可能会使更多的人患有代谢复杂的脂肪性肝病，并增加心血管疾病的风险[33]。在日本的一项回顾性研究中表明，MAFLD与NAFLD患者的心血管疾病发生率均增加，*HR*分别为2.69〔95%*CI*（2.55-2.83）〕和2.82〔95%*CI*（2.64-3.01）〕，并且在MAFLD与NAFLD患者中糖尿病和高脂血症并发症发病率增高，这可能是影响心血管疾病发展的原因之一[34]。

（2）MAFLD与心血管疾病死亡率的关联：MOON等[35]一项前瞻性社区队列研究结果显示，在随访的15.7年期间，调整多项影响因素后MAFLD仍会增加患者全因死亡率的风险〔*HR*=1.36，95%*CI*（1.08-1.73）〕，但MAFLD与心血管疾病相关死亡率之间无统计学意义；此外，NAFLD也与患者全因死亡率无统计学意义。也有学者利用美国第三次全国健康和营养检查调查数据开展相关研究，结果同样表明在调整了人口统计学、传统危险因素以及代谢因素后，MAFLD仍与患者全因死亡率存在相关性〔*HR*=1.17，95%*CI*（1.04-1.32）〕，但NAFLD与全因死亡率，MAFLD、NAFLD与心血管相关死亡率的相关性均无统计学意义[36]。

3.2.2 MAFLD与各类心血管疾病的关联 （1）MAFLD与高血压的关联：我国一项基于金昌队列基线研究结果表明，MAFLD患者高血压发病风险与NAFLD患者接近，但MAFLD患者高血压的发病密度为47.29/千人，高于NAFLD患者，且是正常人群的1.70倍；同时患有MAFLD与NAFLD患者的高血压发病率显著提升〔*HR*=1.791，95%*CI*（1.539，2.083）〕[37]。

（2）MAFLD与其他心血管疾病的关联：研究表明，MAFLD患者有发生心脏收缩和亚临床收缩功能障碍以及舒张功能障碍的风险，MAFLD患者的甘氨酸酪氨酸水平低于非MAFLD患者（$P<0.001$），甘氨酸酪氨酸水平降低与左心室收缩功能障碍相关，与非MAFLD组相比，MAFLD患者的E/e′比值（$P=0.008$）和心排血量（$P=0.034$）增加[38]。另有研究表明，MAFLD患者有较高的心肌病风险，如发生左心室收缩和/或舒张收缩功能障碍以及肥厚等情况，随着时间的推移可能会导致心力衰竭、心脏瓣膜钙化（主要是主动脉瓣膜硬化）、心律失常（如心房颤动，室性心律失常等），以及某些类型的心脏传导缺陷[39]。

由于MAFLD的定义于2020年开始提出并逐渐被认可，因而关于MAFLD与各类心血管疾病关联性的研究较少。因此，后续开展的研究应对MAFLD与各类心血管疾病之间的关联做进一步的探索，这有助于探索MAFLD患者在心血管疾病发展中的特殊因素和机制，以便为这一高风险群体提供个性化治疗方案，从而降低心血管事件的发生率并改善患者的预后；这也有助于揭

示其中病理生理机制为未来的研究提供新的方向。

3.3 NAFLD 及 MAFLD 引发心血管疾病的发病机制

多项临床以及队列研究证据表明，NAFLD、MAFLD 与心血管疾病之间存在密切联系，然而其潜在的机制仍有待阐明。有研究表明，糖代谢紊乱、内脏脂肪、血脂异常和胰岛素抵抗与 NAFLD 的发生和进展密切相关，同时又是心血管疾病发病的决定因素[40-41]，这可能是 NAFLD 引发心血管疾病的原因。NAFLD 的病理生理机制与胰岛素抵抗有关，胰岛素抵抗易导致脂肪组织产生脂肪因子（特别是脂联素）的功能障碍，由于活性氧的形成增加，随之产生的游离脂肪酸氧化和甘油三酸酯积累的新生脂肪生成增加，这可能会影响动脉粥样硬化斑块的形成和进展，进而导致 NAFLD 患者心血管风险增加[42]。此外，MAFLD 同样与胰岛素抵抗相关，尤其是 NASH 的晚期临床症状加剧了肝脏和外周胰岛素抵抗，因而诱发动脉粥样硬化性血脂异常，并释放促炎因子、血管活性因子和血栓形成分子，这些可能均与高血压、冠状动脉疾病以及结构和功能性心脏改变的发展有关[39]。另有研究表明，NAFLD 的肝脏脂质代谢也推动了动脉粥样硬化的发展，血浆 TG、残余脂蛋白胆固醇水平和低密度脂蛋白升高，其会渗透到动脉壁，促进动脉粥样硬化斑块的发展[43]。一项动物试验研究显示，肝细胞在 NAFLD 条件下释放的细胞外囊泡会引起血管内皮炎症并促进动脉粥样硬化，这说明肝细胞的细胞外囊泡在肝脏和血管系统之间的远距离通信中起到重要作用，提示 NAFLD 和心血管疾病之间可能存在新的连接机制[44]。

4 MAFLD 更名对于心血管疾病研究的意义

4.1 NAFLD 与 MAFLD 的区别　NAFLD 的诊断需要排除由酒精引发肝脂肪变性的原因，对疾病的异质性及其驱动因素的定义不准确。随着脂肪性肝病发病率的增高与患病平均年龄的下降，针对其病因及发病机制的研究认为 NAFLD 的定义方式难以准确反映病因，不能准确区分是代谢相关因素还是其他因素导致脂肪性肝病，使临床诊断、药物治疗等面临多重压力[45]。另外，NAFLD 的定义方式存在酒精定量的问题，对其诊断需要符合一定的饮酒阈值，患者在诊断时难以明确自身酒精摄入量，同时个体对于酒精敏感性存在差异，导致诊断难度进一步提升。此外，当前针对 NAFLD 的各种化合物疗效不佳，在一定程度上反映了 NAFLD 定义缺乏准确性。

代谢因素与酒精因素共同影响肝功能，NAFLD 的排他性诊断方式没有突出代谢因素对疾病的影响，而 MAFLD 比 NAFLD 的定义更加精确，相比于 NAFLD 没有明确区分病因，MAFLD 将排他性诊断转为明确的诊断标准，强调代谢功能障碍在脂肪性肝病中的重要性及其与代谢性疾病的关联，不仅将存在超重与 2 型糖尿病纳入诊断标准中，还将除了腰围、血压、TG、HDL-C、血糖水平五项传统指标之外的胰岛素抵抗和超敏 C 反应蛋白共同纳入了代谢异常的标准中，这进一步降低了代谢异常的门槛。综上，考虑到更多的代谢组分异常，MAFLD 在临床的诊断与治疗方面均优于 NAFLD[46]。

4.2 MAFLD 更名对心血管疾病的意义　疾病的命名需要通过简短的专业术语准确地概括疾病的特征，反映其病理生理机制[46]。NAFLD 需排除其他肝脏损伤因素，过度强调酒精而忽略代谢功能障碍的重要性，MAFLD 定义简单直接，使其成为一个可确诊性疾病，容易进行疾病诊断以及有针对性地降低进展性肝病的风险。上述研究表明 MAFLD 患者心血管疾病发病率要高于 NAFLD 患者，可见 MAFLD 的定义方式与心血管疾病的关联性更强，临床推荐应用 MAFLD 将更有助于为心血管疾病患者提出有针对性的防控措施和治疗手段，从而减缓其心血管疾病的发生与发展，还有可能通过控制代谢因素，达到对 MAFLD 与心血管疾病共同防治的效果。

5 总结

综上所述，NAFLD/MAFLD 与心血管疾病发病率增加均存在显著相关性，是心血管疾病发病的独立影响因素，且 MAFLD 患者心血管疾病发病风险高于 NAFLD 患者。目前 NAFLD 与心血管疾病死亡率关联在多篇队列研究中结果并不一致，而 MAFLD 与全因死亡率相关，但与心血管死亡率尚未发现关联性。这表明对 NAFLD 和 MAFLD 的防治将有助于减缓心血管疾病的发生发展，从而降低心血管疾病的发生率，可通过改变生活方式防治 NAFLD 和 MAFLD 及其相关的炎症、纤维化，对于 MAFLD 可以针对某种代谢因素进行药物缓解[9, 11, 47]。随着 NAFLD 更名为 MAFLD 逐渐被认可，未来应深入挖掘 MAFLD 的发病机制、流行病学以及治疗手段，并应用于临床实践中，同时也应开展 MAFLD 与心血管疾病的关联性研究，尤其是与心血管疾病死亡率相关的前瞻性队列研究；此外，也要关注 MAFLD 与各类心血管疾病（如动脉高血压、冠心病）发病的关系，为心血管疾病的防治提供新的思路，这也将也为心血管疾病和 MAFLD 的共同防治提供理论基础，从而帮助患者减缓心血管疾病的发生和发展。

作者贡献：倪雪桐负责论文整体写作构思、制定检索策略、收集与整理文献、撰写论文和论文修订；王若羲负责文献搜集与整理；张晶负责文章的修订与质量控制；杨兴华负责论文的修订、文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突

参考文献

[1] 郭亮，汤其群. 非酒精性脂肪肝发病机制和治疗的研究进展[J].

生命科学，2018，30（11）：1165-1172. DOI：10.13376/j.cbls/2018141.

[2] MANTOVANI A，SCORLETTI E，MOSCA A，et al. Complications，morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease［J］. Metabolism，2020，111S：154170. DOI：10.1016/j.metabol.2020.154170.

[3] ESLAM M，NEWSOME P N，SARIN S K，et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease：an international expert consensus statement［J］. J Hepatol，2020，73（1）：202-209. DOI：10.1016/j.jhep.2020.03.039.

[4] NAN Y M，AN J H，BAO J F，et al. The Chinese Society of Hepatology position statement on the redefinition of fatty liver disease［J］. J Hepatol，2021，75（2）：454-461. DOI：10.1016/j.jhep.2021.05.003.

[5] 蔡联英，王文娟，梁运啸，等. 代谢相关脂肪性肝病与代谢综合征相关性的研究进展［J］. 中国临床新医学，2021，14（7）：730-734. DOI：10.3969/j.issn.1674-3806.2021.07.22.

[6] 吴婉雯，李晓伟，崔立红. 脂肪肝诊断标准的变更对心血管疾病风险分层管理的价值分析［J］. 解放军医学杂志，2021，46（5）：486-491. DOI：10.11855/j.issn.0577-7402.2021.05.10.

[7] LIU S S，WANG J L，WU S J，et al. The progression and regression of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease are associated with the development of subclinical atherosclerosis：a prospective analysis［J］. Metabolism，2021，120：154779. DOI：10.1016/j.metabol.2021.154779.

[8] MÉNDEZ-SÁNCHEZ N，DÍAZ-OROZCO L，CÓRDOVA-GALLARDO J. Redefinition of fatty liver disease from NAFLD to MAFLD raised disease awareness：Mexican experience［J］. J Hepatol，2021，75（1）：221-222. DOI：10.1016/j.jhep.2021.04.021.

[9] CHALASANI N，YOUNOSSI Z，LAVINE J E，et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease：practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases［J］. Hepatology，2018，67（1）：328-357. DOI：10.1002/hep.29367.

[10] COTTER T G，RINELLA M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020：the state of the disease［J］. Gastroenterology，2020，158（7）：1851-1864. DOI：10.1053/j.gastro.2020.01.052.

[11] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组，中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南（2018年更新版）［J］. 临床肝胆病杂志，2018，34（5）：947-957. DOI：10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007.

[12] CAUSSY C，AUBIN A，LOOMBA R. The relationship between type 2 diabetes，NAFLD，and cardiovascular risk［J］. Curr Diab Rep，2021，21（5）：15. DOI：10.1007/s11892-021-01383-7.

[13] KASPER P，MARTIN A，LANG S，et al. NAFLD and cardiovascular diseases：a clinical review［J］. Clin Res Cardiol，2021，110（7）：921-937. DOI：10.1007/s00392-020-01709-7.

[14] HENSON J B，SIMON T G，KAPLAN A，et al. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease［J］. Aliment Pharmacol Ther，2020，51（7）：728-736. DOI：10.1111/apt.15660.

[15] BARATTA F，PASTORI D，ANGELICO F，et al. Nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis associated With increased risk of cardiovascular Events in a prospective study［J］. Clin Gastroenterol Hepatol，2020，18（10）：2324-2331.e4. DOI：10.1016/j.cgh.2019.12.026.

[16] ALLEN A M，THERNEAU T M，LARSON J J，et al. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death：a 20 year-community study［J］. Hepatology，2018，67（5）：1726-1736. DOI：10.1002/hep.29546.

[17] TARGHER G，BYRNE C D，LONARDO A，et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease：a meta-analysis［J］. J Hepatol，2016，65（3）：589-600. DOI：10.1016/j.jhep.2016.05.013.

[18] CARUSO M G，VERONESE N，NOTARNICOLA M，et al. Fatty liver and mortality：a cohort population study in South Italy［J］. BMJ Open，2019，9（6）：e027379. DOI：10.1136/bmjopen-2018-027379.

[19] KIM D，KIM W R，KIM H J，et al. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States［J］. Hepatology，2013，57（4）：1357-1365. DOI：10.1002/hep.26156.

[20] SIMON T G，ROELSTRAETE B，KHALILI H，et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease：results from a nationwide cohort［J］. Gut，2021，70（7）：1375-1382. DOI：10.1136/gutjnl-2020-322786.

[21] ANENI E C，ONI E T，MARTIN S S，et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk［J］. J Hypertens，2015，33（6）：1207-1214. DOI：10.1097/HJH.0000000000000532.

[22] RYOO J H，SUH Y J，SHIN H C，et al. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension［J］. J Gastroenterol Hepatol，2014，29（11）：1926-1931. DOI：10.1111/jgh.12643.

[23] LATEA L，NEGREA S，BOLBOACA S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients［J］. Australas Med J，2013，6（6）：325-330. DOI：10.4066/AMJ.2013.1648.

[24] GAGGINI M，MORELLI M，BUZZIGOLI E，et al. Non-alcoholic fatty liver disease （NAFLD） and its connection with insulin resistance，dyslipidemia，atherosclerosis and coronary heart disease［J］. Nutrients，2013，5（5）：1544-1560. DOI：10.3390/nu5051544.

[25] CHUNG G E，CHOI S Y，KIM D，et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor of arterial stiffness measured by the cardioankle vascular index［J］. Medicine，2015，94（12）：e654. DOI：10.1097/MD.0000000000000654.

[26] LIU Z P，WEI R F，LI Y. Coronary heart disease is associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients without hypertension and diabetes［J］. Medicine，2020，99（26）：e20898. DOI：10.1097/MD.0000000000020898.

[27] ANSTEE Q M，MANTOVANI A，TILG H，et al. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease［J］. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2018，15（7）：

425-439. DOI：10.1038/s41575-018-0010-0.

[28] 屠燕，杨婵娟，黄莹，等．非酒精性脂肪肝与心血管疾病相关性的研究［J］．自然杂志，2022，44（2）：149-154. DOI：10.3969/j.issn.0253-9608.2022.02.008.

[29] DONNELLAN E，COTTER T G，WAZNI O M，et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on arrhythmia recurrence following atrial fibrillation ablation［J］. JACC Clin Electrophysiol，2020，6（10）：1278-1287. DOI：10.1016/j.jacep.2020.05.023.

[30] WEN W，LI H，WANG C Y，et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and cardiovascular disease：a meta-analysis［J］. Front Endocrinol，2022，13：934225. DOI：10.3389/fendo.2022.934225.

[31] LIANG Y B，CHEN H L，LIU Y X，et al. Association of MAFLD with diabetes，chronic kidney disease，and cardiovascular disease：a 4.6-year cohort study in China［J］. J Clin Endocrinol Metab，2022，107（1）：88-97. DOI：10.1210/clinem/dgab641.

[32] GUERREIRO G T S，LONGO L，FONSECA M A，et al. Does the risk of cardiovascular events differ between biopsy-proven NAFLD and MAFLD?［J］. Hepatol Int，2021，15（2）：380-391. DOI：10.1007/s12072-021-10157-y.

[33] LEE H，LEE Y H，KIM S U，et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk：a nationwide cohort study［J］. Clin Gastroenterol Hepatol，2021，19（10）：2138-2147.e10. DOI：10.1016/j.cgh.2020.12.022.

[34] YONEDA M，YAMAMOTO T，HONDA Y，et al. Risk of cardiovascular disease in patients with fatty liver disease as defined from the metabolic dysfunction associated fatty liver disease or nonalcoholic fatty liver disease point of view：a retrospective nationwide claims database study in Japan［J］. J Gastroenterol，2021，56（11）：1022-1032. DOI：10.1007/s00535-021-01828-6.

[35] MOON J H，KIM W，KOO B K，et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease predicts long-term mortality and cardiovascular disease［J］. Gut Liver，2022，16（3）：433-442. DOI：10.5009/gnl210167.

[36] KIM D，KONYN P，SANDHU K K，et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States［J］. J Hepatol，2021，75（6）：1284-1291. DOI：10.1016/j.jhep.2021.07.035.

[37] 缪茜．NAFLD 及 MAFLD 患者主要心血管病发病风险及预测研究［D］. 兰州：兰州大学，2022.

[38] ISMAIEL A，SPINU M，SOCACIU C，et al. Metabolic biomarkers related to cardiac dysfunction in metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease：a cross-sectional analysis［J］. Nutr Diabetes，2022，12（1）：4. DOI：10.1038/s41387-022-00182-7.

[39] GUTIÉRREZ-CUEVAS J，SANTOS A，ARMENDARIZ-BORUNDA J. Pathophysiological molecular mechanisms of obesity：a link between MAFLD and NASH with cardiovascular diseases［J］. Int J Mol Sci，2021，22（21）：11629. DOI：10.3390/ijms222111629.

[40] WONG C R，LIM J K. The association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease outcomes［J］. Clin Liver Dis，2018，12（2）：39-44. DOI：10.1002/cld.721.

[41] DUELL P B，WELTY F K，MILLER M，et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk：a scientific statement from the American heart association［J］. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2022，42（6）：e168-e185. DOI：10.1161/ATV.0000000000000153.

[42] GALIERO R，CATURANO A，VETRANO E，et al. Pathophysiological mechanisms and clinical evidence of relationship between Nonalcoholic fatty liver disease （NAFLD） and cardiovascular disease［J］. Rev Cardiovasc Med，2021，22（3）：755-768. DOI：10.31083/j.rcm2203082.

[43] DEPRINCE A，HAAS J T，STAELS B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease［J］. Mol Metab，2020，42：101092. DOI：10.1016/j.molmet.2020.101092.

[44] JIANG F J，CHEN Q，WANG W，et al. Hepatocyte-derived extracellular vesicles promote endothelial inflammation and atherogenesis via microRNA-1［J］. J Hepatol，2020，72（1）：156-166. DOI：10.1016/j.jhep.2019.09.014.

[45] TARANTINO G. NAFLD or MAFLD：that is the conundrum［J］. Hepatobiliary Pancreat Dis Int，2022，21（2）：103-105. DOI：10.1016/j.hbpd.2022.01.008.

[46] DUFOUR J F. Time to abandon NASH?［J］. Hepatology，2016，63（1）：9-10. DOI：10.1002/hep.28276.

[47] ROMERO-GÓMEZ M，ZELBER-SAGI S，TRENELL M. Treatment of NAFLD with diet，physical activity and exercise［J］. J Hepatol，2017，67（4）：829-846. DOI：10.1016/j.jhep.2017.05.016.

（收稿日期：2022-11-07；修回日期：2023-06-24）
（本文编辑：王世越）